Versuche zur Synthese Pikropodophyllinartiger Lactone

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT

ZU FRANKFURT AM MAIN

vorgelegt von

Malcolm Gillies

aus Carinish, North Uist (Schottland)

1935

Buchdruckerei F. W. Kalbfleisch, Gelnhausen

Referent : Professor Dr. W. Borsche.

Tag der mündlichen Prüfung : 17. Dezember 1934.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsübersicht.

	Theor. Teil.	Exp. Teil.
I. Kondensation von Diarylketonen mit monohalogenierten Bernsteinsäureestern	6	18
II. Grignard-Reaktionen mit β-Veratroyl-propionsäuremethylester . . .	9	25
III. Darstellung von Diarylisocrotonsäuren	11	26
IV. Kondensation von Diarylketonen mit Bernsteinsäurediäthylester . .	16	32

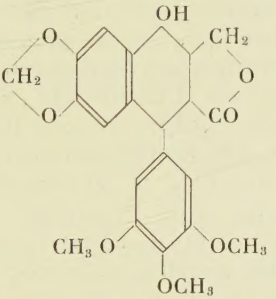
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547409_0080

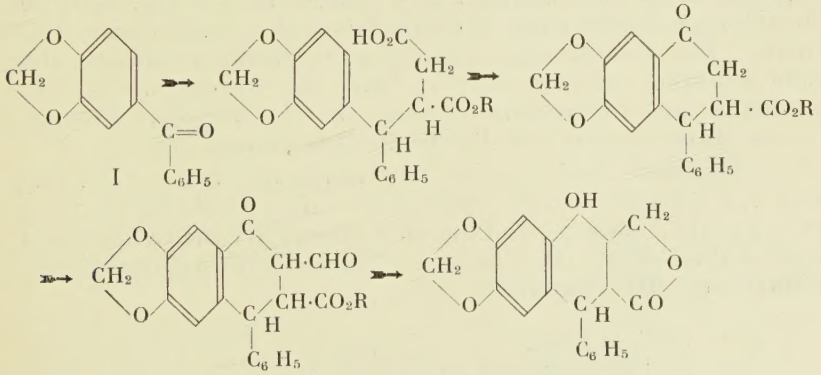
Theoretischer Teil.

Podophyllotoxin und Pikropodophyllin sind zwei isomere Lactone, die sich von der Podophyllsäure, einer Oxysäure von der Formel $C_{22}H_{24}O_9$ ableiten. Diese Säure ist von physiologischer Bedeutung als das wirksame Pirnzip der Droge Podophyllin.

Die chemische Natur dieser Substanzen ist vor kurzer Zeit von Borsche u. Niemann[1]) aufgeklärt worden, die dem Pikropodophyllin folgende Struktur zuerteilten :



Das Ziel vorliegender Arbeit war, einen Weg zur Synthese derartiger Lactone zu erschließen. Ich hoffte, sie etwa über folgende Zwischenstufen hinweg durchführen zu können :



[1]) A. 499, 59 (1932).

Entsprechend diesem Schema nahm ich zuerst die Synthese des Piperonyl-phenyl-ketons (I) in Angriff, das bis dahin noch nicht sicher bekannt war.

I.

In einer Arbeit über die Konfiguration einiger Glyoxime hat Angeli[2]) aus Piperonyl-methyl-glyoxim und Phenylmagnesiumbromid Piperonylnitril, Acetophenon und „ein noch unbekanntes Keton, höchstwahrscheinlich Piperonyl-phenylketon beschrieben, welch letzteres offenbar aus Piperonylnitril und Phenylmagnesiumbromid entstanden ist".

Da weder ein Darstellungsverfahren für das Keton noch seine Eigenschaften angeben werden, wurde zunächst die Kondensation von Piperonylsäurechlorid und Benzol nach Friedel-Crafts durchgeführt. Sie ergab stets eine amorphe, harzige Masse, welche kein Dinitrophenylhydrazon bildete. Es ist wahrscheinlich, daß durch die Einwirkung von Aluminiumchlorid + HCl die Methylendioxygruppe aufgespalten wurde und das dadurch entstandene CH_2Cl_2 Kondensationsprodukte bildete. Vgl. F. Mauthner[3]), Mosettig u. Burger[4]).

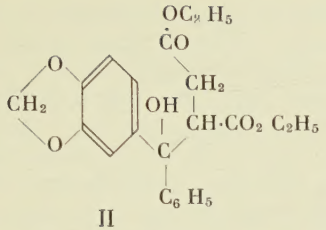
Nunmehr wurde aus Piperonal, über Piperonaloxim, Piperonylsäurenitril gemacht und letzteres mit Phenylmagnesiumbromid umgesetzt. Das Ergebnis war sehr befriedigend. Es entstand glatt Benzopiperon mit einer Ausbeute von ca. 80% (ber. auf Piperonal).

Ich überlegte mir, daß man dieses Keton vielleicht noch bequemer bekommen könnte durch Umsetzung von Piperonal mit Phenylmagnesiumbromid, und Oxydation des entstandenen Carbinols. Das Produkt der Grignard-Reaktion konnte aber nicht kristallin erhalten werden, und die Oxydation des Rohproduktes mit Chromsäure-Eisessig lieferte nur eine klebrige, viscose Masse, welche kein Dinitrophenylhydrazon gab.

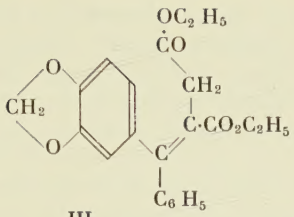
Als zweite Stufe des Aufbaus wurde die Darstellung des γ,γ-Piperonyl-phenyl-brenzweinsäure-esters (IV) über γ,γ,γ-Piperonyl-phenyl-oxy-methylbernsteinsäure-diäthyl-ester (II) bzw. γ,γ-Piperonyl-phenyl-itaconsäure-diäthyl-ester (III) angestrebt.

---

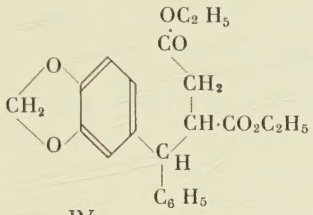
[2]) C. 1916 IV, 795.
[3]) J. pr. Chem. (2) 119, 74 (1928).
[4]) Am. Soc. 52, 2988 (1930).



II

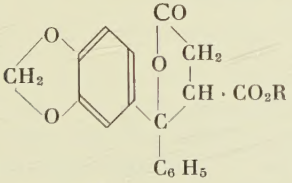


III

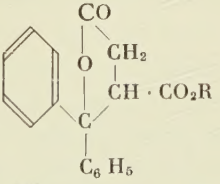


IV

Ich versuchte sie zunächst durch Kondensation von Benzopiperon (I) und Monobrombernsteinsäure-diäthylester nach Reformatsky[5]. zu erreichen. Dabei sollte der Oxysäureester (II) entstehen, daraus durch Dehydratisierung mit 85%iger Ameisensäure der Itaconsäureester (III), und durch dessen Hydrierung der Piperonyl-phenyl-brenzweinsäure-ester (IV). Brombernsteinsäure-diäthylester ließ sich durch Zinkflitter in der Tat mit Benzopiperon (I) in Reaktion bringen. Aber das Produkt war nicht der erwartete Oxy- bezw. ungesättigte Ester (II bezw. III), sondern der Ester der zugehörigen Lactonsäure, γ,γ-Piperonyl-phenyl-paraconsäure-äthylester (V). Bestätigt wurde diese Deutung des Reaktionsverlaufes durch Bildung des analogen Kondensationsproduktes (VI) aus Benzophenon und Brombernsteinsäure-diäthylester.



V

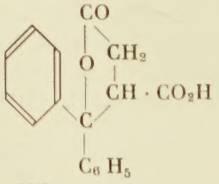


VI

[5]) J. pr.[2] Chem. 54, 469 (1896), Soc. 70, 126 (1896). Vgl. Rupe u. Busolt B. 40, 4538 (1907), Kuhn u. Hoffer B. 65, 655 (1932), Bergmann und Mitarb. J. pr. Chem. (2) 135, 259 (1932).

Um die Ausbeuten an beiden zu steigern, wurde zunächst Brombernsteinsäureester durch die entsprechende Jodverbindung ersetzt, die aus Brombernsteinsäureester in Aceton durch Jodnatrium leicht zu gewinnen ist[6]). Bezüglich dieser Verbesserung schreibt Schroeter[7]): „Beide Metalle (Zink und Magnesium) bewirken sowohl bei Chlor- als bei Jodessigester in gewissen Beträgen die Vereinigung mit dem Acetophenon; die bei weitem beste Ausbeute aber ergibt nach unsren bisherigen Versuchen Jodessigester und Magnesium in Benzollösung . . .“ Dasselbe zeigte sich auch im vorliegenden Falle. Durch die Anwendung von Jodbernsteinsäure-diäthylester wurde die Ausbeute an Diphenylparaconsäure-äthylester (VI) auf 60% und an Piperonyl-phenyl-paraconsäure-äthylester auf über 45% gesteigert.

Um den Lactonring aufzusprengen, wurden zunächst gleiche Gewichtsmengen Lactonester (VI) und Alkali in alkoholischer Lösung erwärmt. Dabei entstand die entsprechende Lactonsäure, Diphenylparaconsäure (VII), aber nur in sehr geringer Ausbeute. Zum größten Teil wurde der Ester in Alkohol, Benzophenon und Bernsteinsäure gespalten. Eine ähnliche Spaltung ist schon von Rupe[8]) beobachtet worden. Wenn man β-Methylzimtsäureester länger als ein bis zwei Stunden mit der dreifachen Menge 10%iger Natronlauge kocht, zerfällt er in Alkohol, Acetophenon und Essigsäure. Auch Kuhn[9]) hat bei der Verseifung von 3-Oxy-methyl-hexen-(4)-säure-methylester mit 10%iger Natronlauge als Hauptreaktion die Spaltung des Esters in Aethyliden-aceton und Essigsäure bekommen.



VII

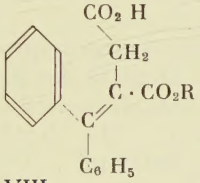
Um diese Zersetzung des Lactonesters (VI) in seine Komponenten wenn möglich zu vermeiden, wurde auf der einen Seite die Alkalikonzentration stufenweise bis $n/_5$ herabgesetzt und davon die für eine Carboxylgruppe berechnete Menge angewendet.

---

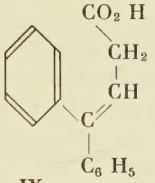
[6]) Vgl. dazu Westerlund B. 48, 1180 (1915).
[7]) 37, 1090 (1904).
[8]) A. 369, 322 (1909).
[9]) B. 65, 656 (1932).

Unter diesen Bedingungen wurde schließlich in sehr guter Ausbeute unter Oeffnung des Lactonringes und Wasserabspaltung zwischen zwei C-Atomen der Säureester (VIII) gebildet, welcher nach seinem Schmelzpunkt (147°) und sonstigen Eigenschaften identisch mit dem Stobbe'schen Diphenylitaconsäureäthylester[10]) ist.

Auf der anderen Seite wurde die Verseifung des Lactonesters (VI) mit Säuren in Angriff genommen. Sie gelang am besten mit konzentrierter Salzsäure in der Wasserbadkanone. So wurde eine einheitliche, nach einigen Tagen erstarrende sodalösliche Substanz erhalten. Eine C, H-Bestimmung und der Mischschmelzpunkt kennzeichneten sie als Diphenylisocrotonsäure (IX), die durch Verseifung der Estergruppe, CO_2-Abspaltung und Oeffnen des Lactonringes unter Wasserstoffverschiebung entstanden war.



VIII

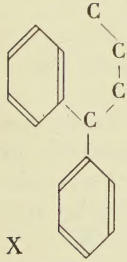


IX

Einen ähnlichen Vorgang hat schon Fittig[11]) beobachtet. Bei der trocknen Destillation von Phenylparaconsäure hat er neben etwas Phenylbutyrolacton reichlich Phenyl-isocrotonsäure erhalten.

II.

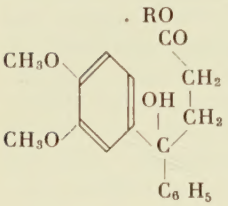
Parallel zu den eben besprochenen Versuchen wurde ein andrer Weg eingeschlagen, um zu dem Kohlenstoffgerüst (X) zu gelangen. Veratroylpropionsäure wurde nach Haworth u. Mavin[12]) dargestellt, um durch die Umsetzung zwischen deren Ester und Phenylmagnesiumbromid zu dem γ-Phenyl-γ, 3, 4-dimethoxy-phenyl-γ-oxy-buttersäureester (XI) zu gelangen. Dieser sollte durch Dehydratisierung



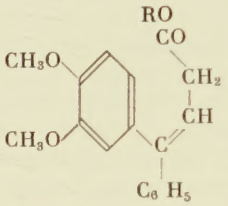
X

[10]) A. 308, 85, 89 (1899).
[11]) A. 216, 114 (1883).
[12]) Soc. 1932 I 1486.

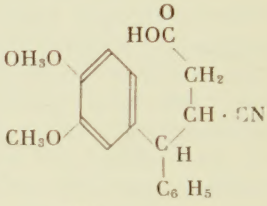
und Verseifung γ-Phenyl-γ-veratryl-isocrotonsäure (XII) liefern. Durch Anlagerung von HCN käme man von ihr zur β-Cyan-γ-phenyl-γ-veratrylbuttersäure (XIII), bei der der Ringschluß zum Tetralon nach den Erfahrungen von Borsche und Eberlein[13]) schon durch Destillation mit Phosphortrichlorid zu erreichen sein mußte.



XI

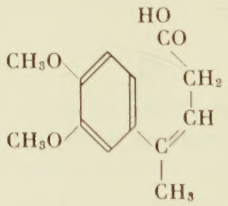


XII



XIII

Zu meiner Ueberraschung reagierte Veratroylpropionsäureester aber mit Phenylmagnesiumbromid nicht in der gewünschten Richtung. Um den Reaktionsverlauf aufzuklären, ließ ich Veratroylpropionsäureester mit Methylmagnesiumjodid reagieren[14]). Dabei entstand Veratryl-methyl-isocrotonsäure (XIV), aber nur in kleinen Mengen. Die Hauptmenge des angewandten Veratroylpropionsäureesters war unverändert geblieben.

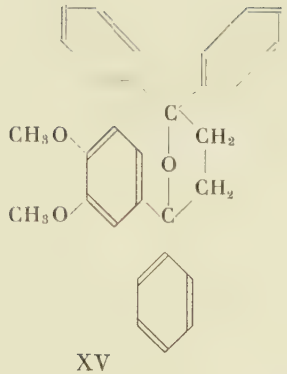


XIV

Als ich darauf den Versuch mit Phenylmagnesiumbromid wiederholte, fand ich an alkalilöslichen Reaktionsprodukten nur Spuren von Veratroylpropionsäure, an alkaliunlöslichen neben unveränderten Veratroylpropionsäureester noch 2,2-Diphenyl-5-phenyl-5-veratryl-tetrahydrofuran (XV)

---

[13]) B. 47, 1460 (1914).
[14]) Vgl. Mayer u. Stamm B. 56, 1430 (1923).



XV

Ich habe diese Beobachtungen nicht weiter verfolgt, da sie mich meinem Ziel nicht näher zu bringen versprachen.*) Sie haben mich aber veranlaßt, die Darstellung der Diarylisocrotonsäuren mit Hilfe anderer Verfahren zu versuchen, über die ich im folgenden Abschnitt berichten will.

III.

Zur Darstellung von Diarylisocrotonsäuren habe ich zunächst einige Versuche durchgeführt, Benzophenon, Benzoveratron und Benzopiperon mit β-Jodpropionsäureester nach Reformatsky zu kondensieren.

β-Jodpropionsäureester ist bisher nur dargestellt worden durch die Veresterung von β-Jodpropionsäure.[15]) β-Chlorpropionsäureester wäre aber ein viel bequemeres und zugänglicheres Ausgangsmaterial dafür, wenn er sich nach Finkelstein[16]) mit Jodnatrium in Acetonlösung zum Jodester umsetzen ließe. Nun schreibt zwar Henry[15]) in seiner Arbeit über Haloidsubstitutionsprodukte der Propionsäure, daß β-Chlorpropionsäureäthylester von alkoholischem Jodnatrium kaum verändert wird; ich habe aber aus β-Chlorpropionsäuremethylester und Jodnatrium in Acetonlösung den Jodester stets in guter Aus-

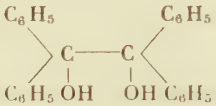
*) Anmerkung: Borsche u. Manteuffel haben inzwischen das Verhalten verschiedener γ-Ketonsäureester gegen Organomagnesiumverbindungen eingehend studiert und werden demnächst an anderer Stelle darüber berichten.

[15]) Henry J. pr. Chem. (2) 31, 127 (1885).

[16]) B. 43, 1528 (1910).

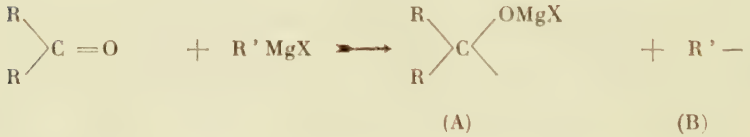
beute und mit den in der Literatur angegebenen physikalischen Eigenschaften erhalten.

Bei der Einwirkung von Zinkflittern auf eine in Benzol gelöstes Gemisch von Benzophenon und β-Jodpropionsäureester wurde das Zink in der Tat verbraucht. Aber anstatt des erwarteten Diphenyl-γ-oxybuttersäureesters bzw. des Diphenylisocrotonsäureesters entstand dabei Benzpinakon (XVI) mit ca. 70% Ausbeute.



XVI

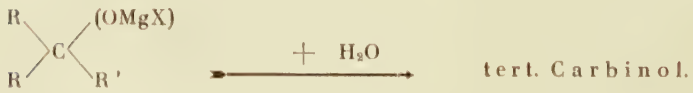
Dieser anormale Verlauf der Synthese entspricht dem Fall c) nachfolgender Ueberlegungen von Blicke u. Powers[17]), die in einer zusammenfassenden Arbeit über die Reduktionsvorgänge mit aliphatischen Organomagnesiumverbindungen den Chemismus derselben durch folgendes Schema darstellen :



(A) (B)

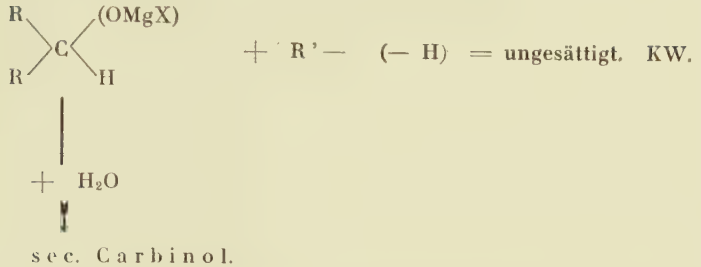
Das heißt, die Reaktion verläuft unter Zwischenbildung von dreiwertigen Kohlenstoffradikalen[18]), die sehr unbeständig sind und Umformungen erleiden :

a) durch Addition : (A) und (B) geben

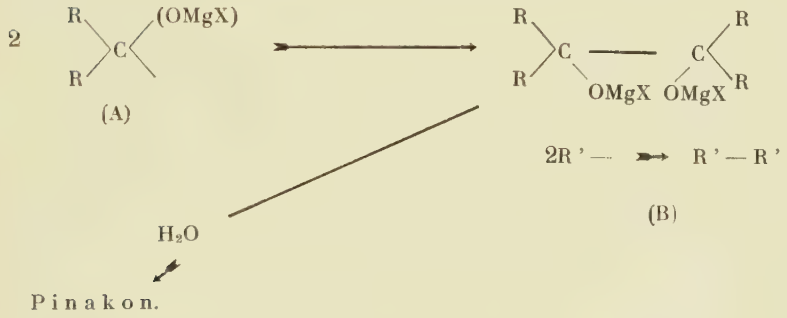


[17]) Am. Soc. 51, 3380 (1929).
[18]) Vgl. auch Bachmann Am. Soc. 53, 2758 (1931).

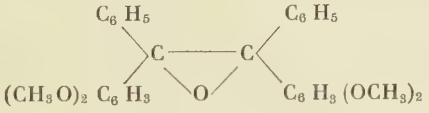
b) durch Selbstoxydation und -reduktion



c) durch Polymerisation zu der dimolekularen Form :



Mit Benzoveratron (3,4-Dimethoxybenzophenon)[19]) und β-Jodpropionsäureester verlief die Reaktion analog, indem dabei als Hauptprodukt das Pinakon des Benzoveratrons auftrat, allerdings nicht als solches, sondern in Form des entsprechenden „α-Pinakolins" mit Brückensauerstoff (XVII).



XVII

Eine ganz ähnliche Reaktion haben Schönberg und seine Mitarbeiter[20]) bei gewissen Schwefelverbindungen beobachtet. Thioketone und Organomagnesiumverbindungen reagieren nämlich unter Bildung von Sulfiden des Typus :

[19]) Bruggemann J. pr. Chem. (2) 53, 253 (1896).
[20]) B. 58, 1796 (1925); B. 60, 2351 (1927); A. 454, 37 (1927).

die nichts anderes sind als schwefelhaltige Analoga der α-Pinakoline.

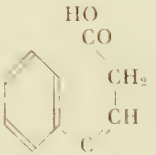
Beim Benzopiperon blieb diese Selbstkondensation aus, es wurde aus dem Ansatz mit Jodpropionsäureester unverändert zurückgewonnen.

Ein zweiter Weg zu γ, γ-diarylierten Isocrotonsäuren war durch die Vorländer'sche Synthese der γ-Phenylisocrotonsäure aus Phenylacetaldehyd und Malonsäure[21]) gegeben, wenn man sie auf den Diphenylacetaldehyd übertrug. Der dazu erforderliche Diphenylacetaldehyd wurde zunächst nach Klages[22]) dargestellt, später nach dem Verfahren von Thomas und Bettziche[23]), was bequemer und mit besserer Ausbeute verläuft. Bei der Kondensation mit Malonsäure lieferte er Diphenylisocrotonsäure (γ, γ-Diphenylvinilessigsäure) (XVIII) mit 67% Ausbeute. Nach der Veresterung der Säure wurde versucht Blausäure an die Aethylenbindung anzulagern:

a) nach Bredt u. Kallen[24])

b) nach Knoevenagel[25])

c) nach Fittig[26])

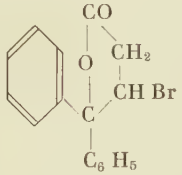


XVIII

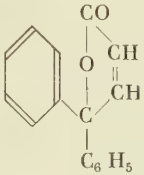
Die Anlagerung fand in keinem Falle statt. Dagegen lagert der Ester glatt 2 Atome Brom an. Unter spontaner Abspaltung von Bromwasserstoff und Verseifung der Estergruppe erfolgt aber dann Lactonbildung und als Endprodukt erhält man γ, γ-Diphenyl-β-brombutyrolaton (XIX).

[21]) A. 345, 244 (1906).
[22]) B. 39, 1753 (1906).
[23]) Z. physiol. Chem. 140, 247 (1924).
[24]) A. 293, 344 (1896).
[25]) B. 37, 4069 (1904).
[26]) A. 299, 11 (1898).

Ich habe versucht, ob sich das Brom in (XIX) nach den Angaben von v. Braun u. Manz[27]) gegen Cyan austauschen ließ. In Nitrobenzol gelöst wurde das Bromlacton (XIX) mit Cuprocyanür 6 Stunden gekocht. Als Endprodukt wurde eine neue, N-freie Substanz gefaßt und zwar γ, γ-Diphenylcrotonlacton (XX) entstanden durch einfache HBr-Abspaltung aus XIX, die ich auch durch 1stündiges Kochen des Bromlactons mit Pyridin erreichen konnte. Dieses Diphenylcrotonlacton (XX) hat schon Stobbe[28]) beschrieben: Diphenylbromparaconsäure geht durch Kochen mit Wasser unter Verlust von HBr und CO_2 in das Crotonlacton (XX) über.

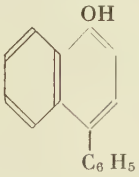


XIX

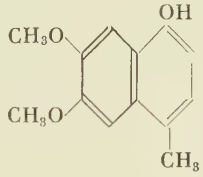


XX

Fittig u. Erdmann[29]) haben durch trocknes Erhitzen von γ-Phenylisocrotonsäure α-Naphthol bekommen. Denselben Versuch habe ich mit Diphenylisocrotonsäure (XVIII) durchgeführt. Dabei entstand eine phenolartig riechende Masse, welche in verdünntem Methanol eine schöne kornblumenblaue Farbenreaktion mit $FeCl_3$ gab. Der Versuch wurde dann in andrer Form wiederholt. Die Säure (XVIII) wurde mit Phosphortrichlorid in ihr Chlorid verwandelt und letzteres im Hochvacuum destilliert. Dabei geht 1-Phenyl-4-naphtol (XXI) über.



XXI



XXII

Das gleiche Cyclisierungsverfahren habe ich auch auf γ-Veratryl-γ-methyl-isocrotonsäure (XIV) übertragen. Dabei erhielt ich ein Destillat, welches mit $FeCl_3$ eine tiefgrüne Färbung gab und bei der Analyse annähernd auf die

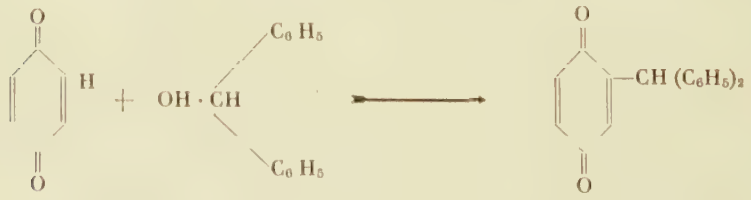
[27]) A. 488, 117 (1931).
[28]) A. 308, 112 (1899).
[29]) A. 227, 242 (1885); B. 16, 43 (1883).

Formel $C_{13}H_{14}O_3$ des 1-Methyl-6,7-dimethoxy-4-naphtol (XXII) stimmende Werte ergab. Seine Menge reichte leider nicht zu nochmaligem Umkristallisieren und zu einer Kontrollanalyse.

IV.

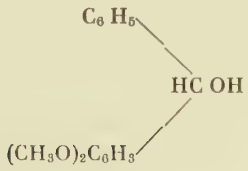
Am Schluß von Abschnitt I erwähnte ich, daß ich bei vorsichtiger Hydrolyse des Diphenyl-paraconsäureäthylesters mit 0,2n-Natronlauge zu einem Diphenyl-itaconsäure-äthylester gekommen war, den Stobbe[30]) schon vorher bei der Kondensation von Bernsteinsäureester mit Benzophenon durch Natriumäthylat gewonnen hatte. Für die Synthese Pikropodophyllin-ähnlicher Lactone wäre es von Wichtigkeit gewesen, wenn sich das Verfahren von Stobbe auf Benzoveratron und auf Benzopiperon hätte übertragen lassen. Ich habe deshalb schließlich noch einige Tastversuche nach dieser Richtung durchgeführt, die aber bisher nur beim Benzopiperon von Erfolg gekrönt waren.

Die rohen Kondensationsprodukte waren in beiden Fällen syrupartige braune Harze. Sie wurden in Aether gelöst und mit Alkalilauge ausgezogen. Aus dem alkalilöslichen Teil des Ansatzes mit Benzoveratron (Phenylveratryl-itaconsäure-mono-äthylester?) konnte ich weder durch weitere Veresterung zum Neutralester noch durch Verseifung zur Säure einen kristallisierten Stoff isolieren. Dagegen fand ich in der ätherischen Lösung der neutralen Reaktionsprodukte das gut kristallisierende Phenyl-veratryl-carbinol (XXIII), das ich mit Hilfe einer von Möhlau u. Klopfer[31]) beschriebenen Reaktion als Diarylcarbinol charakterisierte. Diese Reaktion beruht auf der Beobachtung, daß solche Carbinole mit Chinonen unter Bildung von Triphenylmethanderivaten reagieren:

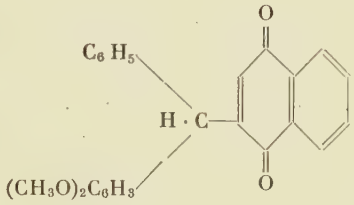


[30]) A. 308, 85, 89 (1899).
[31]) B. 32, 2149 (1899).

Ich wählte α-Naphtochinon als zweite Komponente; das mit XXIII leicht zu 2-(3,4'-Dimethoxy-benzhydryl-)naphtochinon-1,4 (XXIV) zusammentrat.

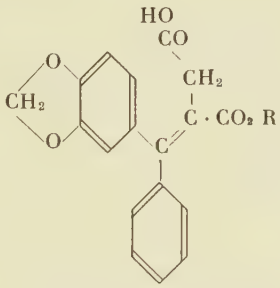


XXIII



XXIV

In dem alkaliunlöslichen Teil des Benzopiperon-kondensationsproduktes habe ich Phenyl-piperonyl-carbinol weder als solches noch als Naphtochinonderivat nachweisen können. Dagegen habe ich in diesem Fall aus dem alkalilöslichen Anteil Phenyl-piperonyl-itaconsäure-monoäthylester in reiner, kristallisierter Form (XXV) abgeschieden.



XXV

Er dürfte das geeignetste Ausgangsmaterial für weitere Versuche zur Synthese pikropodophyllinartiger Lactone bilden.

Experimenteller Teil.

Kondensation von Diaryl-ketonen mit monohalogenierten Bernsteinsäurestern.

Synthese von Benzopiperon.

1.) Piperonylsäurechlorid.

8,3 gr Piperonylsäure, welche nach der Vorschrift in „Organic Syntheses“[1]) dargestellt wurde, wurden mit 9 gr (1,5 Mol) Thionylchlorid übergossen und $^3/_4$ Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung erwärmt. Nach dem Zusammengeben lebhafte Reaktion; Aufarbeitung wie üblich. Kp.$_{12}$ 145°. Es geht als klares Oel über und wird beim Erkalten fest. Fp. 82°. Ausbeute: 9 gr (98%); weiße kristalline Substanz.

2.) Piperonylsäurechlorid + Benzol + $AlCl_3$.

9 gr reines Piperonylsäurechlorid wurden in 50 ccm Benzol gelöst und 7,5 gr gepulvertes $AlCl_3$ unter Umschütteln allmählich eingetragen. Tiefviolette Färbung. Der Versuch wurde unter verschiedenen Versuchsbedingungen durchgeführt:

a) Nach dem Zusammengeben 2 Stunden auf 50° erwärmt.

b) 24 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten.

c) Beim Eintragen auf 0° gekühlt, dann 24 Stunden stehen gelassen.

Die Aufarbeitung erfolgte in der üblichen Weise. Das Endprodukt war jedesmal ein dunkles Harz; es wurde beim Abkühlen hart und brüchig. Alle Versuche, es aus den verschiedenen Lösungsmitteln kristallin zu bekommen, scheiterten. Es reagierte auch nicht mit Dinitrophenylhydrazin.

3.) Benzopiperon aus Piperonylsäurenitril + C_6H_5MgBr.

17,2 gr Piperonylsäurenitril, erhalten aus 20 gr Piperonal über Piperonaloxim hinweg[2]), wurden in 80 ccm Ben-

[1]) Bd. X, S. 82 (1930).
[2]) Marcus B. 24, 3656 (1891).

zol gelöst (das Nitril ist in Aether schwerlöslich) und zu der Grignard-Lösung aus 24,5 gr Brombenzol in 60 ccm absolutem Aether und 3,8 gr Mg (1,3 Mol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zur Beendigung der Reaktion eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Die gelbe Masse wurde mit Eis und verdünnter Salzsäure zersetzt, das Benzol mit Wasserdampf abgeblasen und abkühlen gelassen. Der Rückstand wurde allmählich fest; nach vollständigem Erstarren wurde abfiltriert, im Exsikkator getrocknet und im Vacuum destilliert. Kp.$_{16}$ der Hauptmenge 205—210°, klares gelbes Oel. Ausbeute 24 gr = 90% d. Th. (ber. auf Nitril). Beim Abkühlen war es nach einigen Stunden vollständig erstarrt. Schwach gelb gefärbt; aus Methanol schöne weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 55°.

4,100 mg Subst. 11,25 mg CO_2 1,67 mg H_2O

$C_{14}H_{10}O_3$ Ber. C 74,31% H 4,46%

Gef. C 74,65% H 4,55%

Benzopiperonoxim.

2,3 gr Benzopiperon wurden in Alkohol gelöst, mit äquimolekularen Mengen Hydroxylaminchlorhydrat und Kaliumhydroxyd in wässriger Lösung vermischt und am Rückfluß auf dem Wasserbad 1 Stunde erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingegossen und schwach angesäuert. Dabei schied sich das Oxim in weißen flockigen Kristallen ab. Es wurde abfiltriert, getrocknet und aus Chloroform umkristallisiert. Ausbeute: 1,9 gr Fp. 138—139°.

Benzopiperon-dinitrophenylhydrazon.

0,1 gr Dinitrophenylhydrazin wurde in 40 ccm heißem Methanol gelöst unter Zusatz von 1 ccm 2n-Salzsäure. Die Lösung wurde heiß filtriert und zu einer gesättigten Lösung von 0,1 gr Benzopiperon in Methanol gegeben. Beim Abkühlen Abscheidung tiefroter Kristalle, welche abfiltriert und aus Chloroform-Methanol umkristallisiert bei 220° schmolzen.

4,020 mg Subst. 0,498 ccm N_2 (23°, 749 mm)

$C_{20}H_{14}O_6N_4$ Ber. N 13,90% Gef. N 14,08%

Phenyl-piperonyl-paraconsäureester (V) aus Benzopiperon und Brombernsteinsäureester.

Bernsteinsäureanhydrid wurde nach der Vorschrift von Mayer u. Stamm[3]) dargestellt und zum Monobrombernsteinsäurediäthylester[4]) umgesetzt.

4,5 gr Benzopiperon wurden nach den Angaben von Bergmann u. Mitarbeitern[5]) in 40 ccm Benzol gelöst. 10 gr Brombernsteinsäurediäthylester (2 Mol) und 2,6 gr Zinkflitter (Kahlbaum, fein) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 3 Stunden in einem Rundkolben am Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Anfangs war keine Reaktion zu bemerken, gegen Ende Abscheidung eines dickflüssigen, braunen Produktes an der Flüssigkeitsoberfläche an der Kolbenwand. Nach dem Abkühlen wurde mit Eis und verdünnter Schwefelsäure zerlegt. Dann wurde ausgeäthert, überschüssiges Zink abfiltriert, und die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Aethers hinterblieb ein brauner viscoser Rückstand, welcher nach mehrtägigem Stehen allmählich teilweise fest wurde.

Fester und öliger Teil wurden mechanisch getrennt, der feste Teil wurde durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol gereinigt. Er bildete danach eine schöne weiße feinkristalline Substanz vom Fp. 161°. Ausbeute 0,8 gr.

4,804 mg Subst. 11,960 mg CO_2 2,265 mg H_2O

$C_{20}H_{18}O_6$	Ber. C 67,77%	H 5,12%
	Gef. C 67,90%	H 5,28%

Die Substanz ist danach Phenylpiperonylparaconsäure-äthylester.

Durch Hochvakuumdestillation wurde aus dem öligen Anteil nur unverändertes Ausgangsmaterial (Benzopiperon) zurückgewonnen. Es wurde durch Mischschmelzpunkt und Dinitrophenylhydrazon identifiziert.

Diphenyl-paraconsäureester (VI) aus Benzophenon und Brombernsteinsäureester.

4 gr Benzophenon wurden in 40 ccm Benzol gelöst, 11 gr Brombernsteinsäurediäthylester (2 Mol) und 2,9 gr

[3]) B. 56, 1427 (1923).
[4]) Volhard A. 242, 151 (1887).
[5]) J. pr. Chem. (2) 135, 259 (1932).

Zinkflitter (2 Mol) dazugegeben. Die Umsetzung verlief wie im vorhergehenden Versuch. Das Reaktionsprodukt war eine dunkelbraune Flüssigkeit, durchmischt mit einigen Zinkflittern. Nach dem Aufarbeiten wurde ein braunes Oel erhalten, das nach Monobrombernsteinsäurediäthylester roch und nach einigen Tagen zum Teil erstarrt war. Die Kristalle wurden vom Oel getrennt, aus Methanol umkristallisiert und weiße glänzende Nadeln vom Fp. 152° erhalten. Ausbeute : 1,2 gr.

4,400 mg Subst. 11,40 mg CO_2 2,300 mg H_2O

$C_{19}H_{18}O_4$	Ber. C 73,51%	H 5,85%
	Gef. C 73,39%	H 5,85%

Zur Verbesserung der Ausbeute wurden die obigen Versuche folgendermaßen variert :

a) Erhöhung der Reaktionstemperatur durch Anwendung von Toluol und Xylol als Lösungsmittel: keine bessere Ausbeute.

b) Aenderung des Mengenverhältnisses der verschiedenen Komponenten ergab ebenfalls keine Verbesserung der Ausbeute.

c) Anwendung von Jodbernsteinsäureester an Stelle der Bromverbindung.

Monojodbernsteinsäurediäthylester.

20 gr Monobrombernsteinsäurediäthylester wurden in 40 gr reinem trockenem Aceton gelöst und mit einer Lösung von 12,6 gr wasserfreiem Natriumjodid (1 Mol) in 40 gr Aceton in einer dunkelbraunen Flasche zusammengegeben. Beim Zusammenmischen entsand sofort eine Trübung, die Flüssigkeit wurde gelbrot, und es erfolgte eine Ausfällung feiner weißer Kristalle. Nach 3tägigem Stehen im Schrank bei Zimmertemperatur wurde von abgeschiedenem Natriumbromid (7,1 gr) abfiltriert, mit Aether nachgewaschen und Aether und Aceton im Wasserbad abdestilliert. Der tiefrote Rückstand wurde in ca. 100 ccm Wasser eingegossen, etwas Aether zugefügt und zur Entfärbung des Esters mit 8—10 ccm 20%iger Thiosulfatlösung durchgeschüttelt. Die wasserhelle ätherische Schicht wurde abgehoben, mit Wasser gewaschen und über Chlorcalcium getrocknet. Die ätherische Lösung färbte sich nach kurzem Stehen schwach gelb. Nach dem Abdestillieren des Aethers war der Rückstand nicht wesentlich dunkler.

Bei der Destillation im Vacuum lieferte er ein hellgelbes Destillat. Kp.$_{18}$ 141—144°, Ausbeute 23 gr.

10,560 mg Subst. 8,215 mg AgJ

$C_8H_{13}O_4J$	Ber. J 42,29%	
	Gef. J 42,05%	

Durch die Behandlung mit Thiosulfatlösung erreicht man sowohl Entfärbung des Esters als auch Entfernung des noch in Lösung befindlichen Natriumbromids, welches andernfalls beim Destillieren durch heftiges Stoßen stört.

Phenyl-piperonyl-paraconsäureäthylester (V) aus Benzopiperon und Jodbernsteinsäureester.

5.7 gr Benzopiperon wurden in 50 ccm absolutem Benzol gelöst und dazu 11.3 gr Jodbernsteinsäureester (1.5 Mol) und 2.5 gr Zinkflitter (1.5 Mol) gegeben. Das Gemisch wurde dann 3 Stunden gekocht, nach dem Abkühlen mit Eis und verdünnter Schwefelsäure zersetzt und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Aethers hinterblieb ein dunkelrotes Oel, welches nach einiger Zeit zum größten Teil erstarrte. Nach dem Abtrennen der Kristalle von dem Oel wurden dieselben zweimal aus Alkohol umkristallisiert und ergaben Phenyl-piperonylparaconsäureester (V) vom Fp. 161° mit einer Ausbeute von 4 gr = 45% d. Th. (vgl. S. 25.)

Diphenyl-paraconsäureester (VI) aus Benzophenon und Jodbernsteinsäureester.

6 gr Benzophenon wurden in 60 ccm Benzol gelöst und dazu 15 gr Jodbernsteinsäureester (1.5 Mol) und 3.3 gr Zinkflitter (1.5 Mol) gegeben. Die Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte wie im vorhergehenden Versuch. Schon während der Extraktion mit Aether schied sich aus dem Reaktionsgemisch eine Menge weißer Nadeln ab, die gesammelt und getrocknet wurden und nach dem Umkristallisieren aus Alkohol reinen Diphenyl-paraconsäureester (VI) gaben. Fp. 152°. Ausbeute 3.2 gr. Die ätherische Schicht wurde weiter aufgearbeitet und daraus auch noch 3 gr des Esters gewonnen.

Gesamtausbeute : 6,2 gr = 61% d. Th. (vgl. S. 27)

Diphenylparaconsäure (VII) aus VI durch Verseifung mit überschüssigem Alkali.

0.5 gr Lactonester (VI) wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und dazu eine Lösung von 0.5 gr KOH in 0.5 ccm Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 3 Stunden auf dem Wasserbad gekocht, dann etwas Alkohol abgedampft, wobei sich einige Oeltropfen ausschieden. Es wurde mit viel Wasser verdünnt und mit

Aether ausgeschüttelt. Nachdem der ätherische Anteil über Chlorcalcium getrocknet, der Aether abdestilliert war, blieb ein Oel zurück, welches sofort beim Impfen mit Benzophenon erstarrte. Fp. 48°.

Aus der alkalischen Lösung fielen durch Ansäuren mit verdünnter Salzsäure weiße Kristalle aus (0,1 g), welche aus heißem Wasser umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 172° und die Zusammensetzung der Diphenyl-paraconsäure hatten (nach dem Trocknen über P_2O_5).

Die Substanz ist in Ligroin schwerlöslich, in Alkohol, Methanol, Aceton und Aether leicht löslich.

3,702 mg Subst. 9,77 mg CO_2 1,620 mg H_2O

$C_{17}H_{14}O_4$ Ber. C 72,30% H 5,00%

Gef. C 71,98% H 4,90%

Aus dem Filtrat davon wurde nach dem Eindampfen durch Extrahieren mit Aether 0,1 gr Bernsteinsäure in Form von durchsichtigen Prismen erhalten, Fp. 135°.

Diphenylitaconsäuremonoäthylester (VIII) aus VI durch Verseifung mit äquimolekularen Mengen Alkali.

a) 0,5 gr Lactonester (VI) wurden mit der auf 1 COOH-Gruppe berechneten Menge n-NaOH in alkoholischer Lösung 3 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Aufarbeitung wie vorher. Es wurden neben ca. 0,25 gr Benzophenon 0,1 gr einer Säure in Form weißer Kristalle vom Fp. 126° erhalten.

b) 0,5 gr Lactonester (VI) wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und mit der für eine COOH-Gruppe berechneten Menge n/5 - Natronlauge 3 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Aufarbeitung wie oben. Es wurde kein Benzophenon gefunden, sondern nur 0,4 gr einer Säure in Form weißer Kristalle vom Fp. 128°, neben Spuren von unverändertem Ausgangsester.

c) 1 gr Lactonester (VI) wurde in 10 ccm Alkohol gelöst und mit der für 2 COOH-Gruppen berechneten Menge n/5 - Natronlauge 3 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Aufarbeitung wie früher. Hier wurden 0,4 gr Benzophenon und 0,2 gr einer Säure, aus Ligroin weiße Kristalle, vom Fp. 125° erhalten.

d) 1 gr Lactonester (VI), gelöst in 10 ccm Alkohol, wurde mit der für 2 COOH,Gruppen berechneten Menge n/5 - Natronlauge nur eine halbe Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Ergebnis: 0,2 gr Benzophenon und 0,3 gr Säure, Fp. 122°.

e) 0,5 gr Lactonester (VI) in 15 ccm Alkohol wurden mit der für 1 COOH-Gruppe berechneten Menge n/5 - Natronlauge 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Alkohols wurde schwach angesäuert und wie oben aufgearbeitet. Sie ergaben 0,1 gr Benzophenon neben 0,3 gr Säure vom Fp. 125°.

f) 0,5 gr Lactonester (VI) in 15 ccm Alkohol wurden mit der für 2 COOH-Gruppen berechneten Menge n/5 - Natronlauge 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann angesäuert mit verdünnter Salzsäure, wobei eine Trübung entstand: am nächsten Tag waren feine glänzende weiße Nadeln ausgeschieden (0,1 gr). Fp. 150°, also unverändertes Ausgangsmaterial (VI) (Mischschmelzpunkt!).

Das Filtrat wurde zur Entfernung des Alkohols im Vacuum auf 30—40° erwärmt. Nach der Aufarbeitung wurde 0,3 gr Benzophenon und 0,1 gr Säure vom Fp. 122° erhalten.

Nach dem Umkristallisieren einzelner Proben von a) bis f) aus Aether besaßen sie denselben Schmelzpunkt 136°, die Kristallform war ebenfalls die gleiche. Beim Trocknen in der Pistole über P_2O_5 trat Verwitterung ein, und der Schmelzpunkt stieg auf 147°.

4,318 mg Subst. 11,67 mg CO_2 2,35 mg H_2O

$C_{19}H_{18}O_4$ Ber. C 73,51% H 5,86%

Gef. C 73,71% H 6,09%

Diphenylisocrotonsäure (IX)
aus VI durch Verseifung mit Salzsäure.

0,5 gr Lactonester (VI) wurden mit 5 ccm konzentrierter Salzsäure im Einschlußrohr 4 Stunden in der Wasserbadkanone erhitzt. Die Substanz war nach dieser Zeit teils noch fest, teils ölig. Es wurde deshalb weiter über Nacht erhitzt. Nach dem Abkühlen war der Inhalt ein einheitliches gelbliches, bewegliches Oel. Nach dem Verdünnen mit Wasser und Ausäthern, Trocknen und Abdampfen des Aethers wurde ein Rückstand von 0,45 gr erhalten als klares gelbes Oel. Nach einigen Tagen Stehens erschienen darin schöne durchsichtige Nadeln, schließlich erstarrte es ganz. Der Stoff ist leicht löslich in Aether und Methanol und wird am besten aus Ligroin umkristallisiert. Fp. 114°. Er hatte die Zusammensetzung der Diphenylisocrotonsäure.

3,617 mg Subst. 10,72 mg CO_2 1,98 mg H_2O

$C_{16}H_{14}O_2$ Ber. C 80,67% H 5,93%

Gef. C 80,83% H 6,13%

II.

Grignard-Reaktionen mit β-Veratroylpropionsäureester.

Veratryl-methyl-isocrotonsäure (XIV) aus Veratroylpropionsäureester + CH_3MgJ.

Die Grignard-Lösung aus 4,8 gr Jodmethyl (1,5 Mol) in 30 ccm Aether und 0,8 gr Magnesiumspänen wurde zu einer Lösung von 5,1 gr (1 Mol) β-Veratroylpropionsäuremethylester, (erhalten durch Kondensation von Veratrol und Bernsteinsäureanhydrid nach Haworth u. Mavin[6]) und anschließende Veresterung der Säure), in 40 ccm Benzol (der Ester ist in Aether schwerlöslich) zugetropft. Bei jedem Tropfen fiel ein in Benzol-Aether schwerlöslicher, hellgelber Niederschlag aus. Das erhaltene Gemisch war nach beendigtem Zutropfen der Grignard-Lösung ein dicker gelber Brei; es wurde noch eine Stunde gekocht, bevor es mit Eis und verdünnter Schwefelsäure zersetzt wurde. Nach dem Ausschütteln mit Aether wurde die ätherische Schicht mit Soda dreimal ausgezogen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Sodaauszüge der ätherischen Lösung wurden mit Tierkohle gekocht und das Filtrat unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei eine Trübung entstand. Sie wurde mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abdampfen des Aethers der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Weiße Prismen vom Fp. 141—142° und der Zusammensetzung der Veratryl-methyl-isocrotonsäure. Ausbeute 0,5 gr.

5,205 mg Subst. 12,530 mg CO_2 3,200 mg H_2O

$C_{13}H_{16}O_4$	Ber. C 66,06%	H 6,83%
	Gef. C 65,66%	H 6,88%

Aus der ätherischen Lösung wurde, nach dem Durchschütteln mit Soda und Waschen mit Wasser, die Hauptmenge des Reaktionsproduktes als dickflüssiges dunkelrotes Oel erhalten. Es bestand in der Hauptsache aus Veratroylpropionsäureester, charakterisiert durch Verseifung mit alkoholischer Natronlauge, die Veratroylpropionsäure gab.

2, 2, 5-Triphenyl-5-veratryl-tetrahydrofuran (XV) aus Veratroylpropionsäureester + C_5H_3MgBr.

Die Grignard-Lösung wurde aus 7,5 gr Brombenzol (3 Mol) in 20 ccm absolutem Aether und 1,2 gr Magnesiumspänen

[6]) Soc. 1832 I, 1486.

dargestellt und zu einer Lösung von 4,2 Veratroylpropionsäuremethylester (1 Mol) in 40 ccm absolutem Benzol zugetropft. Auch hier bildete sich bei jedem Tropfen ein hellgelber unlöslicher Niederschlag. Das Gemisch wurde noch eine Stunde im Sieden gehalten; der Kolbeninhalt war am Ende der Reaktion ein dicker gelber Brei. Er wurde wie oben weiter behandelt.

Beim Eindampfen der ätherischen Lösung hinterblieben 5,5 gr eines dunkelroten, dickflüssigen Oeles. Ein Teil desselben wurde mit Methanol verrieben, dekantiert und erneut mit Methanol übergossen. Nach mehrtägigem Stehen schieden sich neben Ausgangsester (feine Kristalle, Fp. 88°) größere Kristalle vom Fp. 152° ab. Nach dem Trocknen auf Ton und abermaligem Umkristallisieren aus Methanol stieg ihr Schmelzpunkt auf 155°.

4,019 mg Subst. 12,200 mg CO_2 2,326 mg H_2O

$C_{30}H_{28}O_3$	Ber. C 82,53%	H 6,47%
	Gef. C 82,79%	H 6,47%

Die Substanz ist wahrscheinlich 2. 2. 5-Triphenyl-veratryl-tetrahydrofuran. (XV).

Aus den vereinigten Sodaauszügen der ätherischen Lösung des Reaktionsproduktes wurden hier nur Spuren von Veratroylpropionsäure erhalten.

Das Verhalten der γ-Ketonsäure-ester gegen Organomagnesiumverbindungen ist inzwischen von Borsche u. Manteuffel eingehend untersucht worden. (vgl. Anm. S. 11).

III.

Darstellung von Diaryl-isocrotonsäuren.

1) Kondensation von Diaryl-ketonen mit β-Jodpropionsäureester.

a) β-Jodpropionsäureester.

β-Chlorpropionsäure wurde mit 10%iger methanolischer Schwefelsäure verestert. 10 gr des Esters wurden in 10 gr reinem trocknem Aceton gelöst und mit einer Lösung von 12 gr wasserfreiem Natriumjodid in 20 gr reinem trockenem Aceton in einer braunen Flasche zusammengegeben; das Gemisch färbte sich zunächst schwach gelblich und trübte sich. Nach einiger Zeit fiel ein feiner Kristallbrei aus. Nach dreitägigem Stehen bei Zimmer-

temperatur wurde vom ausgeschiedenen Natriumchlorid (3,9 gr) abfiltriert und letzteres mit Aether gewaschen. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad von Aceton und Aether befreit, und der Rückstand destilliert. Kp. $_{13}$ 66—72°; Kp. $_{760}$ 183—185°. Ausbeute 12,5 gr.

b) Benzpinakon (XVI)
aus Benzophenon und β-Jodpropionsäure-ester.

Zu 3,1 gr Benzophenon in 40 ccm Benzol wurden 5,4 gr β-Jodpropionsäureester (1,5 Mol) und 0,8 gr Zinkflitter + 0,3 gr Magnesiumspäne (1,5 Mol) gegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden in einem Rundkolben im Sieden gehalten. Am Ende der Reaktion wurde eine geleeartige Abscheidung am Kolbenrand beobachtet. Dann wurde mit Eis und verdünnter Schwefelsäure zersetzt und etwas Aether zugegeben. Die ätherische Schicht wurde von restlichem Zink abfiltriert, mit Soda und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Aether und das Benzol wurden auf dem Wasserbad abdestilliert und der braungelbe, ölige Rückstand bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Er wurde zum größten Teil fest, und nach dem Abtrennen des öligen Anteiles aus Methanol umkristallisiert; weiße Tafeln, Fp. 184—185°. Ausbeute 1,95 gr.

4,045 mg Subst. 12,62 mg CO_2 2,25 mg H_2O

$C_{26}H_{22}O_2$ Ber. C 85,20% H 6,06%
Gef. C 85,09% H 6,22%

Die Substanz ist nach Schmelzpunkt und Zusammensetzung Benzpinakon (XVI).

c) Benzoveratron-α-pinakolin (XVII)
aus Benzoveratron und β-Jodpropionsäureester.

3,5 gr Benzoveratron, welches aus Veratrol und Benzoylchlorid nach Bruggemann[7]) dargestellt wurde, wurden in 40 ccm absolutem Benzol gelöst und dazu 4,6 gr β-Jodpropionsäureester (1,5 Mol) und 0,7 gr Zinkflitter + 0,3 gr Magnesiumspäne (1,5 Mol) gegeben. Das Ganze wurde 5 Stunden auf dem Wasserbad gekocht, dann mit Eis und verdünnter Schwefelsäure zerlegt. Aufarbeitung wie oben. Der Rückstand wurde nach dem Abdampfen des Lösungsmittels beim Stehen vollkommen fest. Er bestand aus einem Gemenge von braunen Kristallen in der Mitte

[7]) J. pr. Chem. (2) 53, 253 (1896).

des Kolbens, eingefaßt von gröberen weißen Kristallen, welche den Schmelzpunkt des Benzoveratrons hatten. Nach vorhergehender mechanischer Trennung wurde das Reaktionsprodukt von anhaftendem Benzoveratron durch Umkristallisieren aus viel Alkohol befreit. Nach kurzem Stehen war das Produkt fast quantitativ ausgeschieden in weißen isolierten Kugeln. (Aus der Mutterlauge konnte 1,2 gr unverändertes Benzoveratron zurückgewonnen werden.)

Die Substanz wurde nochmals aus Alkohol umkristallisiert und schied sich wieder in derselben Form ab. Nach dem Trocknen auf Ton bildete sie ein weißes feines Pulver vom Fp. 130°: Ausbeute 1,8 gr.

4,807 mg Subst. 13,59 mg CO_2 2,62 mg H_2O

$C_{30}H_{28}O_5$	Ber. C 76,90%	H 6,03%
	Gef. C 77,10%	H 6,10%

Die Substanz ist ihrer Zusammensetzung nach Benzoveratron-α-pinakolin (XVII). Sie reagierte unter den üblichen Bedingungen nicht mit Dinitrophenylhydrazin.

2) Kondensation von Diphenylacetaldehyd und Malonsäure:

γ, γ-Diphenylisocrotonsäure. (XVIII).

a) Diphenylacetaldehyd.[8])

Zu einer Grignard-Lösung aus 183 gr Brombenzol (9 Mol) und 27 gr Magnesiumspäne in 500 ccm absolutem Aether wurde unter guter Kühlung 18 gr reines Glykokollesterchlorhydrat (1 Mol) portionsweise in Pulverform gegeben. Die Reaktion fand unter gelindem Sieden statt und wurde durch halbstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad vervollständigt. Das Reaktionsprodukt war eine voluminöse weiße Masse. Die ätherische Schicht wurde davon abgegossen und mit verdünnter Salzsäure ausgezogen. Diese saure Lösung wurde dazu verwendet, den festen Rückstand zu zerlegen. Alsdann wurde unter Kühlung mit überschüssigem konzentriertem Ammoniak versetzt, wobei der Aminoalkohol sich als schwach-braune Kristallmasse abschied. Er wurde aus siedendem Wasser umkristallisiert, Fp. 110°, Ausbeute 13,5 gr = 50% d. Th.

Diese 13,5 gr 2-Amino-1, 1-diphenyläthanol-(1) wurden durch Umsetzung mit 200 ccm 15%iger Salzsäure

[8]) Thomas und Bettnieche, Z. physiol. Chem. 140, 247 (1924).

und 3stündiges Kochen am Rückflußkühler direkt in Diphenylacetaldehyd übergeführt.

Kp. $_{13}$ 175—177°. Ausbeute 11,2 gr = 89% d. Th.

b) γ, γ-Diphenylisocrotonsäure. 11,2 gr Diphenylacetaldehyd (1 Mol) wurden mit 6 gr Malonsäure (1 Mol) in 10 gr Pyridin am Rückflußkühler auf dem Wasserbad 2 Stunden bis zum Aufhören der CO_2-Entwicklung und dann noch eine weitere Stunde erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse, ein gelbes Oel, in einem Stutzen unter Eiskühlung und Rühren mit verdünnter Schwefelsäure versetzt bis zur kongosauren Reaktion. Dabei fiel die Säure in schönen weißen Kristallbüscheln aus. Nach dem Abfiltrieren und Waschen wurde das Filtrat in Aether aufgenommen und mit Soda durchgeschüttelt. Die abfiltrierte Säure wurde auch in Aether aufgenommen und mit Soda ausgezogen. Die vereinigten Sodaauszüge wurden dann mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, wobei sich die Säure in weißen Kristallen abschied. Sie wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 7,1 gr.

Die ätherische Lösung der Sodaauszüge wurde gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers wurden 2,5 gr Diphenylacetaldehyd zurückgewonnen, welcher nach abermaligem Ansetzen mit 2 gr Malonsäure in 5 gr Pyridin, noch 1,9 gr Säure lieferte. Gesamtausbeute 9 gr = 67% d. Th.

Die Säure kristallisiert aus Benzol-Petroläther in weißen Nadeln vom Fp. 114—115°.

28,41 mg Subst. 84,07 mg CO_2 14,99 mg H_2O

$C_{16}H_{14}O_2$	Ber. C 80,67%	H 5,93%
	Gef. C 80,70%	H 5,90%

c) γ, γ-Diphenylisocrotonsäureäthylester. 9 gr Säure wurden mit 10prozentiger äthanolischer Schwefelsäure verestert. Die Hochvakuumdestillation lieferte bis 165° einen Vorlauf von 1,2 gr.

Die Hauptmenge ging bei 165—170° als schwachgelbes Oel über.

d) Anlagerungsversuche mit H C N.

Nach Bredt u. Kallen[9]: 3 gr Ester (1 Mol) wurden in 20 ccm Alkohol mit 1,5 gr Kaliumcyanid (2 Mol) in 6 ccm Wasser versetzt. Das Gemisch wurde drei Stunden auf dem

[9]) A. 293, 344 (1896).

Wasserbad am Rückfluß erwärmt, der Alkohol abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und zur Entfernung von noch vorhandenem unverseiftem Ester mit Aether ausgeschüttelt. Die Aufarbeitung der wässrigen und der ätherischen Lösungen ergab, daß ein Teil des Ausgangsmaterials verseift wurde und eine kleine Menge als unveränderter Ester aus dem Aether zurückgwonnen wurde. (1,3 gr Säure und 0,9 gr Ester).

Nach Knoevenagel[10]: 3 gr Ester (1 Mol) wurden in 20 ccm Aether gelöst, mit einer wässrigen Lösung von 0,75 gr Kaliumcyanid (1 Mol) in 5 ccm Wasser und mit 3 Tropfen Piperidin versetzt, dann die berechnete Menge 0,1 n-HCl zugefügt und das Gemisch 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Bei der Aufarbeitung wurde auch hier teils verseifter und teils unveränderter Ester zurückgewonnen.

Nach Fittig[11]: 2,7 gr Ester (1 Mol) in 20 ccm Aether wurden über 0,7 gr Kaliumcyanid (1 Mol) geschichtet. Unter gutem Schütteln und Eiswasserkühlung wurde die berechnete Menge konzentrierter Salzsäure tropfenweise zugegeben, über Nacht stehen gelassen. Dann wurde die Aetherschicht abgegossen, der Salzbrei dreimal mit Aether gewaschen und die ätherische Lösung über Chlorcalcium getrocknet. Nach Abdampfen des Aethers hinterblieb ein Rückstand von 2,1 gr einer gelben Flüssigkeit, welche sich bei qualitativer und quantitativer Prüfung als N-frei erwies. Bei der Verseifung lieferte sie Diphenylisocrotonsäure vom Fp. 114°.

Es hatte also in allen drei Fällen keine Anlagerung von H C N stattgefunden.

e) Anlagerung von Brom:

Zu 1,6 gr Ester in 10 ccm Eisessig wurde unter Eiswasserkühlung die berechnete Menge einer 10%igen Lösung von Brom in Eisessig zugetropft. Jeder Tropfen wurde sofort entfärbt, es entwickelte sich Bromwasserstoff. Die Lösung wurde etwas eingeengt. Danach schieden sich gelblich-weiße Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert wurden.

Schöne weiße Prismen vom Fp. 132°. Ausbeute 1,4 gr.

3,891 mg Subst. 8,69 mg CO_2; 1,57 mg H_2O

9,338 mg Subst. 5,59 mg AgBr

$C_{16}H_{13}O_2Br$	Ber. C 60,56%	H 4,16%	Br 25,21%
	Gef. C 60,91%	H 4,52%	Br 25,48%

[10]) B. 37, 4069 (1904).
[11]) A. 299, 11 (1898).

Die Substanz ist danach Diphenyl-β-brombutyrolacton (XIX).

f) Diphenyl-β-brom-butyrolacton und Kupfercyanür.

0,5 gr Bromlacton (XIX) in 20 ccm Nitrobenzol wurden mit 1 gr trocknem Kupfercyanür 6 Stunden gekocht. Dann wurde das Kupfercyanür abfiltriert und mit Aether nachgewaschen, das Nitrobenzol mit Wasserdampf abgeblasen und der dunkle Rückstand ausgeäthert, die Aetherlösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers hinterblieb ein fester dunkelbrauner Rückstand, welcher nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol feine, schwach bräunlich gefärbte Nadeln vom Fp. 130° lieferte. (0,3 gr) Die Prüfung auf Halogen fiel negativ aus, ebenso die Prüfung auf Stickstoff. Nach Zusammensetzung und Eigenschaften lag in dem Stoff Diphenyl-crotonlacton (XX) vor.

4,103 mg Subst. 12,18 mg CO_2 1,94 mg H_2O

$C_{16}H_{12}O_2$	Ber. C 81,32%	H 5,13%
	Gef. C 80,96%	H 5,29%

Diphenyl-crotonlacton (XX) aus Diphenyl-brom-butyrolacton und Pyridin.

0,2 gr Bromlacton (XIX) wurden mit 5 ccm Pyridin eine Stunde am Steigrohr gekocht. Ein Tropfen gab nach dieser Zeit mit verdünnter Salpetersäure und Silbernitrat einen reichlichen Niederschlag von AgBr. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Wasser gegossen, abfiltriert und gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol wurden blaßgelbe Nadeln erhalten vom Fp. 130° (0,15 gr).

Ein Mischschmelzpunkt mit dem Stoff von Versuch f) ergab keine Depression.

1-Phenyl-naphtol-4- (XXI) aus Diphenylisocrotonsäure (XVIII).

1,1 gr Diphenylisocrotonsäure wurden in 10 ccm PCl_3 gelöst und 3 Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abgießen von der ausgeschiedenen phosphorigen Säure wurde im Vacuum das überschüssige PCl_3 entfernt und der gelbliche feste Rückstand im Hochvacuum bei 180°

destilliert. Das Destillat war eine klare gelbe Flüssigkeit, welche sofort erstarrte. Ausbeute 0.8 gr. — sehr wenig Rückstand! — Fp. 136°.

4.491 mg Subst. 14,39 mg CO_2 2,24 mg H_2O

$C_{16}H_{12}O$ Ber. C 87,23% H 5,50%

Gef. C 87,39% H 5,58%

Die Substanz ist 1-Phenyl-4-naphtol (XXI). Es ist leicht löslich in Aether, in Aethanol und Methanol. Seine methanolische Lösung gibt mit einem Tropfen $FeCl_3$-Lösung eine prachtvolle kornblumenblaue Färbung.

1-Methyl-6, 7-dimethoxy-naphtol-4 (XXII) aus γ-Methyl-γ-veratryl-isocrotonsäure (XIV).

0,4 gr der Säure (XIV) (s. S. 25) wurden mit 5 ccm PCl_5 3 Stunden gekocht. Dann wurden die Phosphorchloride im Vacuum bei 12 mm abgetrieben und der Rückstand im Hochvacuum destilliert, wobei ein weißgelbes halbfestes Destillat überging. Nach nochmaligem Destillieren im Hochvacuum erstarrte das Destillat zu einer öldurchtränkten Kristallmasse. Sie schmolz nach dem Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus Methanol bei 152—154° und gab in Methanol gelöst mit $FeCl_3$-Lösung eine tiefgrüne Färbung.

5,028 mg Subst. 13,05 mg CO_2 2,91 mg H_2O

$C_{13}H_{14}O_3$ Ber. C 71,52% H 6,47%

Gef. C 70,78% H 6,48%

IV.

Kondensation von Diaryl-ketonen mit Bernsteinsäureester.

1) Benzoveratron + Bernsteinsäure-diäthylester.

7,5 gr Benzoveratron wurden mit 5,5 gr Bernsteinsäure diäthylester (1 Mol) gemischt und auf dem Wasserbad bis zur vollkommenen Lösung erwärmt. Dieses Gemisch wurde dann zu einer warmen Suspension von Natriumäthylat in Aether (dargestellt nach Stobbe)[12]) gegeben. Dabei trat lebhafte Reaktion ein, gleichzeitig destillierte der vorhandene Alkohol und Aether

[12]) A. 308, 89 (1899).

ab. Das Reaktionsprodukt, ein rotbrauner Syrup, wurde mit Wasser übergossen, wobei sich alles löste; die Lösung wurde mit Aether ausgezogen und der Aetherauszug mit Alkali gut durchschüttelt und getrocknet. Bei der Aufarbeitung wurde eine Kristallmasse vom Fp. 95° erhalten. Mischschmelzpunkt mit Benzoveratron (Fp. 101°) ergab 79°. Die Substanz wurde aus Weingeist umkristallisiert. Danach Fp. 96°; Ausbeute 2,5 gr.

4,066 mg Subst. 10,95 mg CO_2 2,47 mg H_2O

$C_{15}H_{16}O_3$ Ber. C 73,73% H 6,61%

Gef. C 73,45% H 6,80%

Die Substanz ist also Phenyl-veratryl-carbinol (XXIII).

Um sie als solches zu charakterisieren, wurde sie nach Möhlau u. Klopfer[13] mit α-Naphtochinon umgesetzt.

2-(Veratrylbenzyl)-naphtochinon-1,4.

(XXIV)

0,3 gr Carbinol (1 Mol) wurden mit 0,2 gr frisch sublimiertem α-Naphtochinon (1 Mol) in 5 ccm Eisessig gelöst. Nach Zugabe von einem Tropfen verdünnter Schwefelsäure wurde das Gemisch 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Es war am nächsten Tag zu einem Kristallkuchen erstarrt. Die Mutterlauge wurde abgegossen und der gelbbraune Rückstand aus absolutem Alkohol dreimal umkristallisiert. Er bildete danach schöne orange farbene Nadeln. Fp. 134°; Ausbeute 0,3 gr.

4,029 mg Subst. 11,57 mg CO_2 1,98 mg H_2O

$C_{25}H_{20}O_4$ Ber. C 78,09% H 5,25%

Gef. C 78,32% H 5,50%

Die wässrige Lösung der Umsetzung von Benzoveratron mit Bernsteinsäureester wurde mit Tierkohle gekocht, abfiltriert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei nach anfänglicher Trübung später Abscheidung eines Oeles stattfand. Es wurde ausgeäthert, getrocknet und der Aether abgedampft. Der Rückstand (9 gr) war wie vorher ein rotbraunes Oel, vermutlich Phenyl-veratryl-itaconsäure-monoäthylester. Ein kleiner Teil davon wurde mit äthanolischer Schwefelsäure gekocht und so in den neutralen Ester verwandelt, eine rotbraune, zähflüssige Substanz, welche sich im Hochvacuum nicht destillieren ließ und nicht kristallin erhalten werden konnte.

[13]) B. 32, 2149 (1899).

Ein andrer Teil wurde mit der 10-fachen Gewichtsmenge 10%iger NaOH unter Zusatz von Tierkohle zur Säure verseift, die aber bisher auch nicht zur Kristallisation zu bringen war.

2) Benzopiperon + Bernsteinsäure-diäthylester.

7 gr Benzopiperon wurden in denselben Mengenverhältnissen und unter denselben Bedingungen wie das Benzoveratron mit Bernsteinsäurediäthylester kondensiert und weiter verarbeitet. Der ätherlösliche Anteil des Reaktionsproduktes bildete ein hellgelbes Oel (2,5 gr) in dem ich entsprechend dem vorhergehenden Versuch Piperonyl-phenyl-carbinol vermutete. Es erstarrte nicht nach längeren Stehen, konnte durch Destillation nicht fest erhalten werden und ergab auch mit α-Naphtochinon kein kristallisiertes Derivat.

Die ausgeätherte wässrige Lösung wurde mit Tierkohle gekocht und mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei sich nach vorhergehender Trübung ein rotbraunes, dickflüssiges Oel abschied. Es war sehr löslich in allen Lösungsmitteln. Aus seiner Lösung in Tetrachlorkohlenstoff setzten sich nach einigen Tagen weiße Nadeln ab, Fp. unscharf von 135—140°, nach nochmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol Fp. 148°.

3,750 mg Subst. 9,35 mg CO_2 1,74 mg H_2O

$C_{20}H_{18}O_6$	Ber. C 67,80%	H 5,12%
	Gef. C 68,00%	H 5,19%

Die Substanz ist also der erwartete

Phenyl-piperonyl-itaconsäure-monoäthylester (XXV).

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Borsche im Chemischen Institut der Universität Frankfurt a/M. in der Zeit von Oktober 1932 bis Juli 1934 ausgeführt.

Ich möchte an dieser Stelle meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. W. Borsche für die vielen Anregungen und Ratschläge, die er mir bei der Ausführung meiner Arbeit zuteil werden ließ, meinen herzlichsten Dank aussprechen, vor allem aber auch den Trustees of the Duncan Macleod of Skeabost Scholarship Fund, die mir durch ihre freundliche Unterstützung das Studium in Deutschland ermöglichten.

Lebenslauf.

Ich, Malcolm Gillies, von schottischer Staatsangehörigkeit, wurde am 17. Januar 1908 als Sohn des Hauptlehrers Archibald Gillies und seiner Ehefrau Christina geb. MacLeod in Carinish, North Uist, geboren.

Meine Schulbildung erhielt ich in der Sir Edward Scott Public School zu Tarbert (Harris) und später in der Inverness Royal Academy, wo ich Ostern 1923 die Reifeprüfung ablegte. Nach einem weiteren Schuljahr in derselben Schule ließ ich mich an der Universität Glasgow immatrikulieren, um in den Fakultäten „Arts" und „Science" zu studieren. Hier erwarb ich im Juni 1928 den Grad „Bachelor of Science with 1st Class Hons. in Chemistry" und den Grad „Master of Arts" im November 1929.

Dann arbeitete ich noch im Chemischen Institut der Universität Glasgow bei Professor G. G. Henderson bis Juli 1931.

Im Wintersemester 1931/2 ließ ich mich an der Universität Heidelberg, und im Sommersemester 1932 an der Goethe-Universität in Frankfurt (Main) immatrikulieren, der ich jetzt noch angehöre.

Meine akademischen Lehrer waren :

In Schottland: Boyd, Dixon, Drummond, Gibson †, Gregory †, Henderson, Macmillan †, MacRobert, Martin, Paton, Patterson, Wilson, Wright.

In Deutschland: Bonhoeffer, Borsche, v. Braun, Freudenberg, Nacken, Trautz, Ziegler. — Ihnen allen bin ich zu großem Dank verpflichtet.